

VACINA COVID-19 (RECOMBINANTE)

**INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM IMUNOBIOLOGICOS
BIO-MANGUINHOS / FIOCRUZ**

SUSPENSÃO INJETÁVEL

5 DOSES

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

vacina covid-19 (recombinante)

APRESENTAÇÕES

Cartucho contendo suspensão injetável da **vacina covid-19 (recombinante)** com 50 frascos-ampola com 2,5 mL (5 doses) cada.

VIA INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 5 doses da **vacina covid-19 (recombinante)**. Cada dose de 0,5 mL contém 5×10^{10} partículas virais (pv) do vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação (ChAdOx1), que expressa a glicoproteína SARS-CoV-2 Spike (S). Produzido em células renais embrionárias humanas (HEK) 293 geneticamente modificadas.

Esse produto contém organismos geneticamente modificados (OGMs).

Excipientes: L-Histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, cloreto de magnésio hexaidratado, polissorbato 80, etanol, sacarose, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado (EDTA) e água para injetáveis.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A **vacina covid-19 (recombinante)** é indicada para a imunização ativa de indivíduos a partir de 18 anos de idade para a prevenção da doença do coronavírus 2019 (COVID-19).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

Análise primária dos dados agrupados dos estudos COV001, COV002, COV003 e COV005

A **vacina covid-19 (recombinante)** foi avaliada com base em dados agrupados de quatro estudos controlados, randomizados, cegos e em andamento: um estudo de Fase I/II, COV001 (NCT04324606), em adultos saudáveis de

18 a 55 anos de idade no Reino Unido; um estudo de Fase II/III, COV002 (NCT04400838), em adultos $\geq$ 18 anos de idade (incluindo idosos) no Reino Unido; um estudo de Fase III, COV003 (ISRCTN89951424), em adultos $\geq$ 18 anos de idade (incluindo idosos) no Brasil; e um estudo Fase I/II, COV005 (NCT04444674), em adultos entre 18 e 65 anos de idade na África do Sul. Os estudos excluíram indivíduos com histórico de anafilaxia ou angioedema, doenças cardiovasculares, gastrointestinais, hepáticas, renais, endócrinas/metabólicas graves e/ ou não controladas e doenças neurológicas, bem como aqueles com imunossupressão grave. Nos estudos COV001 e COV002, as vacinações para influenza sazonal e pneumocócica foram permitidas (pelo menos 7 dias antes ou depois da vacina do estudo).

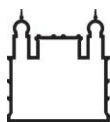
Na análise primária agrupada para eficácia (COV002 e COV003), indivíduos $\geq$ 18 anos de idade receberam duas doses da **vacina covid-19 (recombinante)** (N=8.597) ou controle (vacina meningocócica ou soro fisiológico) (N=8.581).

Devido a restrições logísticas, o intervalo entre a dose 1 e a dose 2 variou de 3 a 28 semanas com 77,0% dos participantes recebendo suas duas doses dentro do intervalo de 4 a 12 semanas.

Os dados demográficos basais foram bem equilibrados entre os grupos de tratamento com a **vacina covid-19 (recombinante)** e o controle. Na análise primária agrupada, dentre os participantes que receberam a **vacina covid-19 (recombinante)**, 91,8% dos indivíduos tinham de 18 a 64 anos de idade (8,2% com 65 anos de idade ou mais); 56,0% dos indivíduos eram mulheres; 74,9% eram brancos, 10,1% negros e 3,7% asiáticos. No total, 3.056 (35,5%) indivíduos tinham pelo menos uma comorbidade pré-existente (definida como IMC $\geq$ 30 kg/m², doença cardiovascular, doença respiratória ou diabetes). No momento da análise primária, a mediana do tempo de acompanhamento após a dose 1 e após a dose 2 foi 4,7 meses e 2,7 meses, respectivamente.

A determinação final dos casos de COVID-19 foi feita por um comitê de avaliação que também designou a gravidade da doença de acordo com a escala de progressão clínica da OMS. No total, 332 indivíduos tiveram COVID-19 pelo SARS-CoV-2 virologicamente confirmado (por testes de amplificação de ácido nucleico) ocorrendo $\geq$ 15 dias após a segunda dose com pelo menos um sintoma de COVID-19 (febre objetiva (definida como $\geq$ 37,8°C), tosse, falta de ar, anosmia ou ageusia) e sem evidência de infecção prévia pelo SARS-CoV-2. A **vacina covid-19 (recombinante)** reduziu significativamente a incidência de COVID-19 sintomático em comparação com o grupo controle (vide Tabela 1).

Tabela 1 – Eficácia da vacina covid-19 (recombinante) contra a COVID-19^a



População	vacina covid-19 (recombinante)		Controle		Eficácia da Vacina % (IC)
	N	Número de casos de COVID-19, n (%)	N	Número de casos de COVID-19, n (%)	
Análise interina (data de corte: 04 Nov 2020)					
<i>Primária (vide acima)</i>	5.807		5829		
Casos de COVID-19		30 (0,52)		101 (1,73)	70,42 (54,84; 80,63) ^a
Hospitalizações ^b		0		5 (0,09)	
Doenças graves ^c		0		1 (0,02)	
Análise atualizada (data de corte: 07 Dez 2020)					
<i>Primária (vide acima)</i>	8.597		8.581		
Casos de COVID-19		84 (1,0)		248 (2,9)	66,7 (57,4; 74,0) ^d
Hospitalizações ^b		0		9 (0,1)	100 (50,2; NA)
Doenças graves ^c		0		2 (<0,1)	-

N = Número de indivíduos incluídos em cada grupo; n = Número de indivíduos com um evento confirmado; IC = Intervalo de confiança; NA = Não avaliado; ^a IC 95,84%; ^b Escala de gravidade da OMS ≥ 4 ; ^c Escala de gravidade da OMS ≥ 6 ; ^d IC 95%.

Na análise interina, os indivíduos que tinham uma ou mais comorbidades tiveram uma eficácia da vacina de 73,43% [IC 95%: 48,49; 86,29]; 11 (0,53%) vs 43 (2,02%) para a **vacina covid-19 (recombinante)** (N=2.070) e o controle (N=2,113), respectivamente; que foi similar à eficácia da vacina observada na população geral. Na análise atualizada, a eficácia da vacina neste subgrupo de participantes com uma ou mais comorbidades foi de 62,7% (IC 95%: 44,8; 74,8 [**vacina covid-19 (recombinante)** 34/3.056 versus controle 93/3.102]).

O número de casos de COVID-19 em indivíduos ≥ 65 anos de idade foi muito pequeno para qualquer conclusão sobre a eficácia. Para essa subpopulação, estão disponíveis dados de imunogenicidade, conforme descrito abaixo. Na análise interina houve 2 casos de COVID-19 em 660 participantes. Na análise atualizada, houve 12 casos em 1.383 participantes (4 para **vacina covid-19 (recombinante)** versus 8 para controle; Eficácia da vacina = 51,9% [IC 95%: -60,0; 85,5]). A maioria de participantes ≥ 65 anos recebeu suas doses com um intervalo menor do que 6 semanas.

O nível de proteção obtido de uma única dose SD da **vacina covid-19 (recombinante)** foi avaliado em uma análise exploratória que incluiu indivíduos que receberam uma dose. Os participantes foram censurados da análise no primeiro momento em que receberam uma segunda dose ou 12 semanas após a dose 1. Nessa população, a eficácia da vacina a partir de 22 dias após a dose 1 foi de 73,0% (IC 95%: 48,8; 85,8 [**vacina**

covid-19 (recombinante) 12/7.998 vs controle 44/7.982]). Na análise atualizada, a eficácia foi de 69,2% (IC 95%: 48,5; 82,4 [**vacina covid-19 (recombinante)** 20/11.044 vs controle 65/11.015]).

Análises exploratórias mostraram que o aumento da imunogenicidade foi associado a um intervalo de dose mais longo (consulte a Tabela 3 de imunogenicidade). Os resultados de eficácia das análises de subgrupos utilizando o conjunto de dados atualizado foram consistentes com os dados de imunogenicidade (Tabela 2).

Tabela 2 – Eficácia da vacina covid-19 (recombinante) por intervalo de dose^a

Intervalo de dose	Vacina covid-19 (recombinante)		Controle		Eficácia da Vacina % (IC 95%)
	N	Número de casos de COVID-19, n (%)	N	Número de casos de COVID-19, n (%)	
< 6 semanas	3.905	35 (0,9)	3.871	76 (2,0)	55,1 (33,0; 69,9)
6-8 semanas	1.124	20 (1,8)	1.023	44 (4,3)	59,7 (31,7; 76,3)
9-11 semanas	1.530	14 (0,9)	1.594	52 (3,3)	72,3 (50,0; 84,6)
≥ 12 semanas	2.038	15 (0,7)	2.093	76 (3,6)	80,0 (65,2; 88,5)

N = Número de indivíduos incluídos em cada grupo; n = Número de indivíduos com um evento confirmado; IC = Intervalo de confiança; ^a Dados da análise atualizada (data de corte de 07 de Dezembro de 2020).

Análise dos dados de eficácia do estudo D8110C0001

A **vacina covid-19 (recombinante)** foi avaliada com base na análise de um estudo clínico Fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo realizado no Estados Unidos, Peru e Chile. O estudo randomizou 32.451 adultos ≥18 anos saudáveis ou com doenças crônicas clinicamente estáveis. O estudo excluiu participantes com doenças cardiovasculares, gastrointestinais, hepáticas, renais, endócrinas/metabólicas graves ou não controladas e com doenças neurológicas, bem como aqueles com imunossupressão severa. O plano é acompanhar todos os participantes por até 1 ano para monitoramento da eficácia contra COVID-19.

Na análise de eficácia primária atualizada, 26.212 participantes receberam as duas doses da **vacina covid-19 (recombinante)** (N= 17.662) ou placebo (N= 8.550). Os participantes randomizados para **vacina covid-19 (recombinante)** receberam 5×10^{10} partículas virais por dose administradas por injeção intramuscular no Dia 1 e no Dia 29 (-3 a +7 dias). O intervalo mediano entre as doses foi de 29 dias e a maioria dos participantes recebeu a segunda dose entre ≥ 26 dias a ≤ 36 dias (95,7% e 95,3% respectivamente) após a dose 1.

Dados demográficos basais foram balanceados entre os grupos de **vacina covid-19 (recombinante)** e do placebo. Dos participantes que receberam **vacina covid-19 (recombinante)**, 79,1% tinham entre 18 e 64 anos e 20,9% tinham > 65 anos; 43,8% dos participantes eram mulheres. Destes randomizados, 79,3% eram brancos, 7,9% eram negros, 4,2% eram asiáticos, 4,2% eram índios americanos ou nativos do Alasca, 0,3% eram nativos do Havaí ou de outras ilhas do Pacífico, e 2,4% eram multirraciais, enquanto 1,7% não sabiam ou não reportaram. Um total de 10.376 (58,8%) participantes que receberam **vacina covid-19 (recombinante)** *versus* 5.105 (59,7%) que receberam placebo tinham pelo menos uma comorbidade pré-existente. No momento da análise a mediana do tempo de acompanhamento após a dose 2 era de 61 dias.

Comorbidade foi definida como doença crônica renal, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), menor saúde imunológica devido a um transplante de órgão sólido, histórico de obesidade (IMC > 30), condições cardíacas sérias, doença falciforme, diabetes mellitus tipo 1 ou 2, asma, demência, doenças cerebrovasculares, fibrose cística, pressão alta, doença hepática, cicatrizes nos pulmões (fibrose pulmonar), talassemia, histórico de tabagismo.

A determinação final dos casos de COVID-19 foi feita por um comitê de adjudicação. Um total de 203 participantes tiveram COVID-19 SARS-CoV-2 virologicamente confirmado ocorrendo ≥ 15 dias após a segunda dose e cumpriram os critérios da Categoria A ou Categoria B, e não tinham evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2.

Categoria A: um ou mais dos seguintes:

- Pneumonia diagnosticada por radiografia de tórax ou tomografia computadorizada
- Saturação de oxigênio de $\leq 94\%$ em ar ambiente ou exigindo início ou escalção para oxigênio suplementar
- Início ou agravamento de dispneia/ falta de ar

Categoria B: dois ou mais dos seguintes:

- Febre > 37,8 °C ou febrícula
- Início ou piora de tosse
- Mialgia/ dor muscular
- Fadiga que interfere com atividades diárias
- Vômito e/ou diarreia (apenas um achado para ser definido como evento)
- Anosmia e/ou ageusia (apenas um achado para ser definido como evento)

A **vacina covid-19 (recombinante)** diminuiu significativamente a incidência de COVID-19 quando comparado ao placebo (Tabela 3).

Tabela 3 – Eficácia da vacina covid-19 (recombinante) contra COVID-19^a

	vacina covid-19 (recombinante)		Placebo		Eficácia da vacina % (IC 95%)
	N	Número de casos de COVID-19 ^b , n (%)	N	Número de casos de COVID-19 ^b , n (%)	
Análise de eficácia primária atualizada ^c					
Doença sintomática	17.662	73 (0,4)	8.550	130 (1,5)	73,98 (65,34; 80,47)
Principais análises de eficácia secundária					
Doença sintomática independente de evidência anterior de infecção por COVID-19	18.563	76 (0,4)	9.031	135 (1,5)	73,68 (65,13; 80,13)
COVID-19 sintomática grave ou crítica ^d	17.662	0 (0,0)	8.550	8 (<0,1)	100,0 (71,62; NE) ^e
Visitas ao departamento de emergência de COVID-19	17.662	1 (<0,1)	8.550	9 (0,1)	94,80 (58,98; 99,34)
Resposta de anticorpos para nucleocapsídeo de SARS-CoV-2 após o tratamento ^f	17.662	156 (0,9)	8.550	202 (2,4)	64,32 (56,05; 71,03)

N = Número de participantes incluído em cada grupo; n = número de participantes que tiveram um evento confirmado; IC = intervalo de confiança; NE = não estimável

^a Com base no número de casos confirmados de COVID-19 em participantes com idade igual ou superior a 18 anos que eram soronegativos no início, que receberam duas doses e que estavam em estudo por ≥ 15 dias após a segunda dose.

^b SARS-CoV-2 virologicamente confirmado usando os critérios da Categoria A e B.

^c A análise primária atualizada incluiu todos os eventos adjudicados pendentes.

^d Com base em COVID-19 confirmado em laboratório, além de qualquer um dos seguintes: sinais clínicos em repouso que indicam doença sistêmica grave (frequência respiratória ≥ 30 respirações por minuto, frequência cardíaca ≥ 125 batidas por minuto, saturação de oxigênio $\leq 93\%$ em ar ambiente no nível do mar, ou pressão parcial de oxigênio para fração da razão de oxigênio inspirado < 300 mmHg); ou insuficiência respiratória (definida como necessitando de oxigênio de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea), evidência de choque (pressão sanguínea sistólica < 90 mmHg, pressão sanguínea diastólica < 60 mmHg ou que exijam vasopressores); ou significativa disfunção renal, hepática ou neurológica aguda; ou admissão em unidade de terapia intensiva ou morte.

^e IC = 97,5%

^f Negativo na linha de base para pós-tratamento positivo com intervenção do estudo.

Na análise de eficácia primária pré-especificada, com base em 190 casos adjudicados, houve 65 (0,4%) casos de COVID-19 em participantes recebendo **vacina covid-19 (recombinante)** (N= 17.817) e 125 (1,5%) casos de COVID-19 em participantes recebendo o placebo (N= 8.589), com eficácia da vacina de 76,0% (IC 95% 67,6; 82,2).

Quando a incidência cumulativa da disseminação viral foi examinada com casos ocorrendo ≥ 15 dias após a dose 2, o tempo para depuração de SARS-CoV-2 em amostras de saliva de participantes com COVID-19 foi notavelmente menor (11 *versus* 16 dias).

Eficácia em subgrupos

Participantes com uma ou mais comorbidades que receberam a **vacina covid-19 (recombinante)** ≥ 15 dias após a dose 2 tiveram eficácia de 75,24% (IC 95%: 64,18; 82,88) e os participantes sem comorbidades tiveram uma eficácia da vacina de 71,81% (IC 95%: 55,5; 82,14).

Em participantes com ≥ 65 anos que receberam a **vacina covid-19 (recombinante)** (≥ 15 dias após a dose, N= 3.696), houve 5 (0,1%) casos de COVID-19 comparado a 14 (0,8%) casos com placebo (N= 1.812), correspondendo à eficácia da vacina de 83,5% (IC 95%: 54,17; 94,06).

Análises de eficácia atualizadas

Na análise de acompanhamento de 6 meses, as análises de eficácia atualizadas foram realizadas com casos confirmados adicionais de COVID-19, acumulados durante o acompanhamento cego controlado por placebo, com um tempo mediano de 78 dias após a segunda dose em participantes que receberam **vacina covid-19 (recombinante)** e de 71 dias em participantes que receberam placebo. A eficácia geral da vacina contra a doença sintomática de COVID-19 foi de 66,98% (IC 95%: 58,87; 73,50) com 141 (0,80%) casos de COVID-19 relatados em participantes que receberam duas doses de **vacina covid-19 (recombinante)** (N= 17.617) e 184 (2,16%) casos relatados em participantes que receberam placebo (N= 8.528). Em participantes ≥ 65 anos houve 6 (0,16%) casos relatados no grupo de **vacina covid-19 (recombinante)** (N= 3.696) comparado com 19 (1,05%) casos no grupo placebo (N= 1.816), correspondendo a uma eficácia da vacina de 86,35% (IC 95%: 65,79; 94,55).

Em indivíduos com ou sem evidência prévia de infecção por SARS-CoV-2, a eficácia da vacina contra a doença sintomática de COVID-19 foi de 66,96% (IC 95%: 58,94; 73,41) com 144 (0,78%) *versus* 189 (2,11%) casos de COVID-19 nos grupos de **vacina covid-19 (recombinante)** (N= 18.450) e de placebo (N= 8.960), respectivamente.

Contra a doença sintomática de COVID-19 grave ou crítica, a eficácia da vacina foi de 95,69% (IC 95%: 66,33; 99,45) com 1 (0,01%) caso relatado no grupo de **vacina covid-19 (recombinante)** (N= 17.617) e 10 (0,12%)

casos relatados no grupo placebo (N= 8.528). Houve 2 (0,01%) *versus* 15 (0,18%) casos de visitas ao departamento de emergência nos grupos de **vacina covid-19 (recombinante)** (N= 17.617) e placebo (8.528), respectivamente, correspondendo a uma eficácia da vacina de 94,17% (IC 95%: 74,49; 98,67).

A prevenção de infecção por SARS-CoV-2 (sintomática e assintomática) foi avaliada pela presença de anticorpos contra a proteína do nucleocapsídeo do SARS-CoV-2 ≥ 15 dias após a segunda dose. Na análise de acompanhamento de 6 meses, houve 295 (1,67%) infecções por SARS-CoV-2 no grupo de **vacina covid-19 (recombinante)** (N= 17.617) e 323 (3,79%) infecções no grupo placebo (N= 8.528), correspondendo a uma eficácia da vacina de 61,01% (IC 95%: 54,35; 66,70).

Imunogenicidade

Após a vacinação com a **vacina covid-19 (recombinante)**, em indivíduos que eram soronegativos na linha de base, a soroconversão (conforme medida por um aumento ≥ 4 vezes do basal em anticorpos ligantes à proteína S) foi demonstrada em $\geq 98\%$ dos indivíduos em 28 dias após a primeira dose e $> 99\%$ em 28 dias após a segunda. Anticorpos ligantes à proteína S mais elevados foram observados com intervalo crescente de dose (Tabela 4).

Tendências similares foram observadas entre as análises dos anticorpos neutralizantes e anticorpos de ligantes à proteína S. Uma correlação imunológica de proteção não foi estabelecida; portanto o nível de resposta imune que proporciona proteção contra COVID-19 é desconhecido.

Tabela 4 – Resposta de anticorpo ligante à proteína S do SARS CoV-2 com a vacina covid-19 (recombinante)^{a,b}

População	Linha de base	28 dias após a dose 1	28 dias após a dose 2
	GMT (IC 95%)	GMT (IC 95%)	GMT (IC 95%)
Geral	(N=1.538) 57,1 (53,8; 60,6)	(N=1.466) 8.358,0 (7.879,2; 8.866,0)	(N=1.511) 30.599,8 (29.137,1; 32.135,9)
Intervalo de Dose			
< 6 semanas	(N=578) 61,4 (55,3; 68,0)	(N=578) 8.184,5 (7.423,9; 9.023,1)	(N=564) 21.384,2 (19.750,7; 23.152,8)
6-8 semanas	(N=339) 56,1 (49,6; 63,3)	(N=290) 9.103,9 (8.063,1; 10.279,1)	(N=331) 28.764,8 (25.990,8; 31.834,9)
9-11 semanas	(N=331) 53,6 (47,5; 60,4)	(N=309) 8.120,9 (7.100,2; 9.288,4)	(N=327) 37.596,1 (34.494,2; 40.976,8)
≥ 12 semanas	(N=290) 54,3 (47,6; 61,9)	(N=289) 8.249,7 (7.254,5; 9.381,4)	(N=289) 52.360,9 (47.135,2; 58.165,9)

N = Número de indivíduos incluídos em cada grupo; GMT = Média geométrica do título; IC = Intervalo de confiança; S = Spike

^a Resposta imune avaliada usando um imunoensaio multiplex; ^b em indivíduos soronegativos que receberam duas doses recomendadas de vacina.

A resposta imune observada em indivíduos com uma ou mais comorbidades foi consistente com a população geral.

Altas taxas de soroconversão foram observadas em idosos (≥ 65 anos) após a primeira (97,3% N=149), e a segunda dose (100,0% N= 156). O aumento nos anticorpos ligantes à proteína S 28 dias após segunda dose foi numericamente menor para indivíduos ≥ 65 anos de idade (GMT=19.258,5 [N=161, IC 95%: 16.650,4; 22.275,1]) em comparação com indivíduos com idade entre 18-64 anos (GMT=32.337,1 [N=1.350, IC 95%: 30.720,8; 34.038,4]). A maioria dos indivíduos ≥ 65 anos de idade teve um intervalo de dose < 6 semanas, o que pode ter contribuído aos títulos numericamente menores observados.

Em indivíduos com evidência sorológica de infecção prévia ao SARS-CoV-2 na linha de base (GMT=10.979, [N=36; IC 95%: 6.452,7; 18.680]), os títulos de anticorpo S atingiram o pico em 28 dias após a dose 1 (GMT=139.010,4 [N=35; IC 95%: 95.429,0; 202.495,1]), porém não aumentaram mais após a segunda dose.

As respostas de célula T específicas para a proteína Spike, conforme medido por ensaio *imunospot* com ligação enzimática IFN- γ (ELISpot) foram induzidas após uma primeira dose da **vacina covid-19 (recombinante)** e não aumentaram adicionalmente após uma segunda dose.

Estudo D7220C00001, imunogenicidade de uma dose de reforço após esquema primário de vacinação com vacina covid-19 (recombinante) ou com vacina de RNA mensageiro

D7220C00001 é um estudo de Fase II/III, parcialmente duplo-cego, com controle ativo em que 367 participantes ≥ 18 anos, vacinados anteriormente com **vacina covid-19 (recombinante)** e 322 participantes ≥ 18 anos previamente vacinados com uma vacina de RNA mensageiro (RNAm) receberam uma dose única de reforço de **vacina covid-19 (recombinante)** ao menos 90 dias após receberem a segunda dose do seu esquema primário de vacinação. A imunogenicidade foi avaliada em 342 participantes previamente vacinados com **vacina covid-19 (recombinante)** e 294 participantes previamente vacinados com uma vacina de RNAm, todos soronegativos na linha de base. Os participantes previamente vacinados com **vacina covid-19 (recombinante)** eram mais velhos do que os participantes previamente vacinados com uma vacina de RNAm com 45,9% e 26,9% sendo ≥ 65 anos de idade nos dois grupos, respectivamente. Aproximadamente 47% dos participantes tinham ao menos uma comorbidade pré-existente (definidas como IMC ≥ 30 kg/m², doença cardiovascular significativa, doença pulmonar crônica ou diabetes).

A efetividade da **vacina covid-19 (recombinante)** administrada como uma dose única de reforço em participantes previamente vacinados com **vacina covid-19 (recombinante)** foi demonstrada pela avaliação de não-inferioridade da resposta imune dos títulos de anticorpos neutralizantes contra a cepa ancestral comparada

com a desencadeada por um esquema primário de vacinação de 2 doses em um subconjunto de participantes correspondentes no estudo D8110C00001.

A razão de não-inferioridade para GMT foi demonstrada ao comparar os títulos de anticorpos neutralizantes 28 dias após a dose de reforço com os títulos 28 dias após o esquema primário de vacinação, conforme **Tabela 5**.

Tabela 5 – Títulos de anticorpos neutralizantes contra a cepa ancestral após dose de reforço com vacina covid-19 (recombinante) em participantes vacinados previamente com vacina covid-19 (recombinante)

	28 dias após esquema primário de vacinação com vacina covid-19 (recombinante) ^a	28 dias após dose de reforço	Razão GMT ^b	Cumpriu o objetivo de não-inferioridade (Y/N)
n	508	327	327/508	
GMT	242,80	248,89	1,03	Y ^d
(95% IC)	(224,82; 262,23)	(229,53; 269,89)	(0,92; 1,15)	

n = número de indivíduos na análise; GMT = geométrica da média de título de anticorpo neutralizante; IC = intervalo de confiança;

Razão GMT = razão geométrica da média de título

^a Com base em análises de uma coorte pareada de participantes no estudo D8110C00001

^b GMT 28 dias após a dose de reforço para GMT 28 dias após a segunda dose do esquema primário de vacinação.

^c Resultados reportados foram ajustados usando um modelo ANCOVA incluindo os termos de efeito fixo para janela de monitoramento, tempo desde a vacinação prévia (para a dose de reforço), comorbidades na linha de base, sexo, idade e efeito aleatório do indivíduo

^d A não-inferioridade foi demonstrada se o menor limite bilateral do IC 95% da razão GMT do grupo comparador e do grupo referência é > 0,67

A resposta imune à dose de reforço tende a ser maior com intervalos maiores que 6 meses entre a última dose do esquema primário de vacinação e a dose de reforço, conforme **Tabela 6**.

Tabela 6 – Títulos de anticorpos neutralizantes contra a cepa ancestral após a dose de reforço com vacina covid-19 (recombinante) em participantes previamente vacinados com vacina covid-19 (recombinante), estratificado pelo intervalo entre a última dose do esquema primário de vacinação e a dose de reforço

		Antes da dose de reforço	28 dias após a dose de reforço	Aumento da dobra ^a
< 6 meses	n	112	106	106
	GMT ^b	68,55	188,89	2,76
	(95% IC)	(58,75; 79,99)	(65,22; 215,96)	(2,18; 3,50)

6-9 meses	n	71	68	68
	GMT ^b	27,86	310,38	11,16
	(95% IC)	(23,13; 33,57)	(258,53; 372,62)	(7,98; 15,60)
> 9 meses	n	159	153	153
	GMT ^b	29,18	273,14	9,36
	(95% IC)	(25,98; 32,77)	(243,43; 306,48)	(7,61; 11,51)

n = número de indivíduos na análise; GMT = média geométrica de títulos de anticorpos neutralizantes; IC = intervalo de confiança

^a O aumento da dobra é calculado como a razão dos títulos 28 dias após a dose de reforço para a dose antes do reforço

^b Resultados reportados foram ajustados usando o modelo ANCOVA, incluindo termos de efeito fixo para janela de visita, tempo desde a vacinação prévia (para reforço), comorbidades da linha de base, sexo, idade e efeito aleatório do indivíduo.

A vacina covid-19 (recombinante) também se mostrou efetiva em aumentar respostas de anticorpos em participantes que haviam recebido vacinação primária prévia com vacina de RNAm. Nesses participantes, uma dose única de reforço de **vacina covid-19 (recombinante)** resultou em respostas humorais aumentadas, com aumento médio da dobra geométrica (GMFR) de 3,77 (95% IC: 3,26; 4,37) em títulos de anticorpos neutralizantes contra a cepa ancestral desde antes do reforço até 28 dias após a dose de reforço.

A dose de reforço com a **vacina covid-19 (recombinante)** também aumentou as respostas humorais em participantes com evidência sorológica de infecção prévia de SARS-CoV-2 na linha de base, e contra todas as variantes analisadas, como Alfa, Beta, Gama, Delta e Ômicron.

Imunogenicidade do COV001 avaliando uma dose de reforço (terceira dose) após vacinação primária com vacina covid-19 (recombinante)

O estudo COV001 incluiu 90 participantes entre 18 e 55 anos que receberam uma dose de reforço com a **vacina covid-19 (recombinante)**. As respostas de anticorpo foram avaliadas em 75 participantes que receberam duas doses do esquema primário de vacinação dentro de um intervalo de 8-16 semanas, seguidas por uma dose de reforço administrada entre 28-38 semanas após a segunda dose. Títulos de anticorpos IgG para a proteína S foram significativamente maiores após a dose de reforço do que após a segunda dose (mediana do título total de IgG foi 1792 EUs [IQR 899-4634] em 28 dias após a segunda dose *versus* 3746 EUs [2047-6420] 28 dias após a dose de reforço; comparação pareada em 73 participantes para os quais as amostras estavam disponíveis usando a classificação de teste de Wilcoxon; p=0,0043).

Estudo RHH-001 – Avaliação de imunogenicidade de uma dose de reforço (terceira dose) após vacinação primária com vacina adsorvida covid-19 (inativada)

O RHH-001 foi um estudo patrocinado externamente, de Fase IV, simples-cego e randomizado, em que anticorpos foram avaliados em 296 participantes brasileiros > 18 anos que receberam uma dose de reforço de **vacina covid-19 (recombinante)** entre 5 e 7 meses após receberem a segunda dose de vacina adsorvida covid-19 (inativada).

Após 28 dias da administração de uma dose de reforço de **vacina covid-19 (recombinante)**, houve um aumento substancial dos títulos de anticorpos IgG para a proteína S em relação à linha de base (Dia 28 GMT, 335213 [IC 95%: 295598; 380136], GMT na linha de base 3745 [IC 95%: 3252; 4313]). O GMFR do basal no Dia 28 foi 90 (IC 95%: 77; 104). No Dia 28, os participantes que receberam uma dose de reforço de **vacina covid-19 (recombinante)** tinham títulos de anticorpo IgG para a proteína S estatisticamente superior aos que receberam uma dose de reforço da vacina adsorvida covid-19 (inativada). A razão geométrica média (GMR) para a dose de reforço de **vacina covid-19 (recombinante)** *versus* a dose de reforço com vacina de vírus inativado foi 7,0 (IC 95%: 6,1; 8,1; $p < 0,0001$). A dose de reforço com a **vacina covid-19 (recombinante)** também aumentou os títulos de anticorpos neutralizantes contra as variantes Delta e Ômicron.

Referências Bibliográficas

M. Voysey, S. A. C. Clemens, S. A. Madhi, et al.

Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK.

Lancet, 2020 Dec 8, Doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.

Flaxman A, Marchevsky NG, Jenkin D, Aboagye J, Aley PK, Angus B, et al.

Reactogenicity and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 in the UK: a substudy of two randomised controlled trials (COV001 and COV002).

Lancet, 2021 Sep 11, Doi: 10.1016/ S0140-6736(21)01699-8.

D7220C00001, Interim Clinical Study Report, A Phase II/III Partially Double-Blinded, Randomised, Multinational, Active-Controlled Study in Both Previously Vaccinated and Unvaccinated Adults to Determine the Safety and Immunogenicity of AZD2816, a Vaccine for the Prevention of COVID-19 Caused by Variant Strains of SARS-CoV-2

SA Costa Clemens, L Weckx, R Clemens, et al.

Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study.

Lancet, 2022 Jan 21, Doi: 10.1016/S0140-6736(22)00094-0

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A **vacina covid-19 (recombinante)** é uma vacina monovalente composta por um único vetor adenovírus recombinante de chimpanzé, deficiente para replicação (ChAdOx1), que expressa a glicoproteína S do SARS-CoV-2. Após a administração, a glicoproteína S do SARS-CoV-2 é expressa localmente estimulando anticorpos neutralizantes e resposta imune celular.

Propriedades Farmacocinéticas

Não aplicável.

Dados de segurança pré-clínica

Em um estudo de toxicidade por dose repetida em camundongos, a administração intramuscular da vacina covid-19 (recombinante) foi bem tolerada. Foi observada inflamação celular não adversa, mista e/ou mononuclear em tecidos subcutâneos e músculo esquelético dos locais de administração e nervo ciático adjacente, consistente com os achados previstos após a injeção intramuscular de vacinas. Não houve nenhum achado nos locais de administração ou nervos ciáticos no final do período de recuperação, indicando uma recuperação completa da inflamação relacionada à vacina covid-19 (recombinante).

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Vacina covid-19 (recombinante) é uma vacina e, como tal, estudos de genotoxicidade (mutagenicidade) e carcinogenicidade não foram realizados.

Toxicologia reprodutiva

Estudos de biodistribuição conduzidos em camundongos não mostraram distribuição mensurável da **vacina covid-19 (recombinante)** para as gônadas (testículos e ovários) após a administração intramuscular.

Em um estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, a **vacina covid-19 (recombinante)** não induziu a toxicidade materna ou de desenvolvimento após a exposição materna durante os períodos de pré-acasalamento, gestação ou lactação. Neste estudo, a vacina induziu anticorpos maternos anti-proteína S do SARS-CoV-2 detectáveis que foram transferidos para os fetos e filhotes, indicando transferência placentária e secreção no leite materno, respectivamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer dos excipientes da **vacina covid-19 (recombinante)**.

Pacientes que sofreram trombose venosa e/ou arterial importante em combinação com trombocitopenia após vacinação com a **vacina covid-19 (recombinante)** ou qualquer outra vacina para a COVID-19.

Indivíduos que já sofreram episódios anteriores de Síndrome de Extravasamento Capilar (vide seção Advertências e Precauções).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade e anafilaxia

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia e angioedema, ocorreram após a administração de **vacina covid-19 (recombinante)** no período pós-comercialização (vide seção Reações Adversas).

Como com todas as vacinas injetáveis, o tratamento e a supervisão médica adequada devem estar prontamente disponíveis no caso de evento anafilático após a administração da vacina. Recomenda-se observação atenta por pelo menos 15 minutos após a vacinação.

Uma dose adicional da vacina não deve ser administrada a quem já teve anafilaxia com uma dose prévia da **vacina covid-19 (recombinante)**.

Reações relacionadas à ansiedade

Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer em decorrência da vacinação como uma resposta psicogênica à injeção da agulha. É importante que sejam tomadas precauções para evitar ferimentos causados por desmaios.

Enfermidades concomitantes

Como com outras vacinas, a administração da **vacina covid-19 (recombinante)** deve ser postergada em indivíduos que estejam sofrendo de uma enfermidade febril aguda grave. No entanto, a presença de uma infecção menor, como um resfriado e/ou febre de baixo grau não deve retardar a vacinação.

Distúrbios de coagulação

- **Tromboembolismo em combinação com trombocitopenia**

Uma combinação muito rara e grave de trombose e trombocitopenia, incluindo síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) em alguns casos acompanhada de hemorragia, foi observada após a vacinação com a **vacina covid-19 (recombinante)** durante o uso pós-comercialização, incluindo trombose venosa em locais incomuns, como trombose dos seios venosos cerebrais, trombose da veia esplênica e trombose arterial, concomitante à trombocitopenia. A maioria dos eventos ocorreu nos primeiros 21 dias após a vacinação e alguns tiveram um desfecho fatal. As taxas de notificação após a segunda dose foram menores em comparação com as taxas de notificação após a primeira dose. Vide seção Contraindicações. Os profissionais de saúde devem consultar orientações aplicáveis, e, se disponível, procurar aconselhamento de especialistas (por exemplo hematologistas, especialistas em coagulação) para diagnosticar e tratar esta condição.

Não foram identificados fatores de risco específicos para tromboembolismo em combinação com trombocitopenia. No entanto, os benefícios e riscos da vacinação devem ser considerados em pacientes com história prévia de trombose, bem como em pacientes com doenças autoimunes, incluindo trombocitopenia imune, visto que casos muito raros (menos de 1 em 100.000) ocorreram nesses pacientes.

- **Trombose cerebrovascular venosa e dos seios venosos sem trombocitopenia**

Eventos de trombose das veias cerebrais e dos seios venosos sem trombocitopenia foram reportadas muito raramente após a vacinação com **vacina covid-19 (recombinante)**, embora uma relação causal não tenha sido estabelecida. Esses eventos podem ser fatais e podem exigir abordagens de tratamento diferentes da TTS. Os profissionais de saúde devem consultar orientações aplicáveis.

- **Trombocitopenia**

Casos de trombocitopenia, incluindo trombocitopenia imune, foram reportados após a administração da **vacina covid-19 (recombinante)**, tipicamente dentro das primeiras quatro semanas após a vacinação. Muito raramente, estes apresentaram níveis muito baixos de plaquetas (< 20.000 por μL) e/ou foram associados com hemorragia. Parte desses casos ocorreram em indivíduos com histórico de trombocitopenia imune ou trombocitopenia. Casos com resultado fatal foram reportados. Em indivíduos com histórico de distúrbio trombocitopênico, como trombocitopenia imune, o risco de desenvolver níveis baixos de plaquetas deve ser considerado antes da administração da vacina e o monitoramento dos níveis de plaqueta após a vacinação é recomendado.

Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas de tromboembolismo e trombocitopenia, bem como às coagulopatias. Os indivíduos vacinados devem ser instruídos a procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sintomas como dores de cabeça graves ou persistentes, visão turva, confusão, convulsões, falta de ar, dor torácica, inchaço nas pernas, dor nas pernas, dor abdominal persistente ou hematomas cutâneos incomuns ou espontâneos e/ou petéquias alguns dias após a vacinação.

Indivíduos diagnosticados com trombocitopenia dentro de 21 dias após a vacinação com **vacina covid-19 (recombinante)** devem ser avaliados ou orientados quanto a sinais de trombose. Da mesma maneira, indivíduos que apresentarem trombose dentro de 21 dias da vacinação devem ser analisados quanto a trombocitopenia.

Risco de sangramento com administração intramuscular

Como com outras injeções intramusculares, a **vacina covid-19 (recombinante)** deve ser administrada com cautela a indivíduos com trombocitopenia, qualquer distúrbio da coagulação ou a pessoas em terapia anticoagulante, uma vez que pode ocorrer sangramento e hematoma após uma administração intramuscular nesses indivíduos.

Síndrome de Extravasamento Capilar

Casos muito raros de Síndrome de Extravasamento Capilar (SEC) foram notificados nos primeiros dias após a vacinação com a **vacina covid-19 (recombinante)**. Histórico de SEC foi evidente em alguns dos casos. Desfecho fatal foi reportado. A Síndrome de Extravasamento Capilar é uma doença rara caracterizada por episódios agudos de edema que afetam principalmente os membros, hipotensão, hemoconcentração e hipoalbuminemia. Pacientes com um episódio agudo de SEC após a vacinação requerem reconhecimento e tratamento imediatos. Terapia intensiva de suporte geralmente é necessária. Indivíduos com histórico conhecido de SEC não devem ser vacinados com esta vacina. Vide seção Contraindicações.

Eventos neurológicos

Casos muito raros de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) foram reportados após a aplicação da **vacina covid-19 (recombinante)**.

Os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas da SGB para assegurar o diagnóstico correto, a fim de iniciar cuidados de suporte e tratamento adequados, e descartar outras causas, uma vez que a relação causal com a vacina ainda não foi estabelecida.

Indivíduos imunocomprometidos

Não se sabe se indivíduos com resposta imune comprometida, incluindo indivíduos que estejam recebendo terapia imunossupressora, desenvolverão a mesma resposta que indivíduos imunocompetentes ao esquema da vacina.

Risco de eventos muito raros após dose de reforço

O risco de eventos muito raros (como distúrbios de coagulação incluindo síndrome de trombose com trombocitopenia, SEC, SGB e mielite transversa) após a administração de uma dose de reforço de **vacina covid-19 (recombinante)** não foi caracterizado.

Duração e nível de proteção

A duração da proteção ainda não foi estabelecida.

Como com qualquer vacina, a vacinação com a **vacina covid-19 (recombinante)** pode não proteger todos os indivíduos que receberam a vacina.

A efetividade da vacina pode variar de acordo com a variante do vírus SARS-CoV-2.

Intercambialidade

Não há dados sobre a intercambialidade de vacinas na administração do esquema primário de vacinação. Existem dados limitados de segurança, imunogenicidade e eficácia disponíveis em relação à intercambialidade de **vacina covid-19 (recombinante)** com outras vacinas para COVID-19. Para consultar os dados disponíveis sobre o uso de **vacina covid-19 (recombinante)** como dose de reforço após vacinação primária com outra vacina contra COVID-19, vide seções Reações Adversas e Características Farmacológicas.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

A influência da **vacina covid-19 (recombinante)** na capacidade de dirigir ou usar máquinas é inexistente ou insignificante. No entanto, algumas reações adversas mencionadas na seção Reações Adversas podem afetar temporariamente a capacidade de dirigir ou usar máquinas.

Uso em idosos

Ver seção Resultados de Eficácia.

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Gravidez

Há dados limitados sobre o uso da **vacina covid-19 (recombinante)** em mulheres grávidas ou mulheres que engravidaram após receber a vacina. Dados de mais de 400 relatos de casos de mulheres grávidas ou que ficaram grávidas após receberem **vacina covid-19 (recombinante)** não sugerem padrões incomuns de

complicações na gravidez ou de resultados fetais ou neonatais. Até o momento não foi observado aumento no risco de trombose materna em combinação com trombocitopenia.

Os estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos na gravidez, desenvolvimento embriofetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (vide seção de Características Farmacológicas).

O uso da **vacina covid-19 (recombinante)** pode ser considerado durante a gestação somente quando os benefícios da vacinação superarem os riscos potenciais (incluindo aqueles descritos nos itens 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas) para a mãe e para o embrião/feto.

Lactação

Há dados limitados sobre o uso da **vacina covid-19 (recombinante)** em lactantes. Um risco de amamentar recém-nascidos/bebês não pode ser excluído. Anticorpos anti-proteína S do SARS-CoV-2 são excretados no leite materno de mães vacinadas com a **vacina covid-19 (recombinante)**. Em estudos em animais foi observada secreção de anticorpos anti-proteína S do SARS-CoV-2 no leite materno de camundongas para seus filhotes (vide seção Características Farmacológicas). Não se sabe se a vacina em si é excretada no leite humano. Em estudos animais, não foram detectados níveis quantificáveis da vacina em glândulas mamárias de camundongas fêmeas.

Os dados não-clínicos, clínicos e de uso pós-comercialização disponíveis não sugerem risco a recém-nascidos/ crianças lactentes.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos na fertilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A segurança, imunogenicidade e eficácia da administração concomitante da **vacina covid-19 (recombinante)** com outras vacinas não foram avaliadas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Vacina covid-19 (recombinante) deve ser conservada sob refrigeração (2 a 8°C). Não congelar. Armazenar na embalagem externa a fim de proteger da luz. Não agitar.

Frasco multidose fechado

A **vacina covid-19 (recombinante)** tem validade de 9 meses a partir da data de fabricação.

Frasco multidose aberto

Após a retirada da primeira dose, estabilidade em uso química e física foi demonstrada a partir do momento da punção do frasco até a administração por no máximo:

- 6 horas em temperatura ambiente, até 30°C, ou
- 48 horas sob refrigeração (2 a 8°C).

O frasco pode ser refrigerado novamente, mas o tempo cumulativo de armazenamento em temperatura ambiente não deve exceder 6 horas e o tempo total cumulativo de armazenamento não deve exceder 48 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A **vacina covid-19 (recombinante)** é uma suspensão incolor a levemente marrom, clara a levemente opaca.

A **vacina covid-19 (recombinante)** apresenta-se como 2,5 mL de suspensão injetável em um frasco-ampola de 5 doses (vidro claro tipo I) com tampa (elastomérico com lacre de alumínio). Embalagem com 50 frascos-ampola.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

O esquema primário de vacinação com a **vacina covid-19 (recombinante)** consiste em duas doses separadas de 0,5 mL cada. A segunda dose deve ser administrada entre 4 e 12 semanas após a primeira dose (vide seção Características Farmacológicas).

Recomenda-se que indivíduos que receberam uma primeira dose da **vacina covid-19 (recombinante)** concluam o esquema primário de vacinação com a **vacina covid-19 (recombinante)** (vide seção Advertências e Precauções).

Uma dose de reforço (terceira dose) de 0,5 mL poderá ser administrada a indivíduos que completaram o esquema primário de vacinação de 2 doses com **vacina covid-19 (recombinante)**. Uma dose de 0,5 mL de **vacina covid-19 (recombinante)** como reforço heterólogo também pode ser considerado para indivíduos que receberam a vacina adsorvida covid-19 (inativada) do Instituto Butantan. Também é possível administrar uma dose de reforço de 0,5 mL de **vacina covid-19 (recombinante)** em indivíduos previamente vacinados com 2 doses da vacina RNAm da Pfizer, em um cenário em que não há disponibilidade da vacina RNAm da Pfizer ou em caso de contraindicação. A decisão de quando e para quem implementar uma terceira dose da **vacina covid-19 (recombinante)** deve ser feita com base nos dados de eficácia da vacina disponíveis, levando em consideração os dados de segurança limitados. A terceira dose como reforço homólogo ou heterólogo pode ser administrada a partir de 3 meses após a conclusão do esquema primário de vacinação.

População idosa

Nenhum ajuste de dose é necessário em indivíduos idosos ≥ 65 anos de idade.

População pediátrica

A segurança e a eficácia da **vacina covid-19 (recombinante)** em crianças e adolescentes (menores de 18 anos de idade) ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Administração

A **vacina covid-19 (recombinante)** é destinada apenas para injeção intramuscular (IM), preferivelmente no músculo deltoide.

A **vacina covid-19 (recombinante)** é uma suspensão incolor a levemente marrom, clara a levemente opaca. A vacina deve ser inspecionada visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração. Descartar o frasco se a suspensão estiver descolorida ou partículas visíveis forem observadas.

Cada dose de 0,5 mL da vacina é extraída por uma seringa para injeção para ser administrada por via intramuscular. Use uma agulha e seringa estéreis separadas para cada indivíduo. É normal que líquido permaneça no frasco após a retirada da dose final.

A vacina não contém qualquer conservante. Após a retirada da primeira dose, use o frasco dentro de:

- 6 horas quando armazenado em temperatura ambiente (até 30°C), ou
- 48 horas quando armazenado sob refrigeração (2 a 8°C).

O frasco pode ser refrigerado novamente, mas o tempo cumulativo de armazenamento em temperatura ambiente não deve exceder 6 horas e o tempo cumulativo total de armazenamento não deve exceder 48 horas. Após esse tempo, o frasco deve ser descartado.

Para facilitar a rastreabilidade da vacina, o nome e o número do lote do produto administrado devem ser claramente registrados para cada indivíduo.

Incompatibilidade

Na ausência de estudos de compatibilidade, essa vacina não pode misturada com outros medicamentos.

Instruções para descarte

A **vacina covid-19 (recombinante)** contém organismos geneticamente modificados (OGMs). Qualquer vacina não usada ou resíduo deve ser descartado em conformidade com os requerimentos locais. Se houver derramamento do produto, o mesmo deve ser desinfetado com um desinfetante antiviral apropriado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo geral do perfil de segurança

Esquema primário de vacinação

A segurança geral da **vacina covid-19 (recombinante)** é baseada na análise dos dados agrupados de quatro estudos clínicos (COV001, COV002, COV003 e COV005) realizados no Reino Unido, Brasil e África do Sul, nos quais 24.221 indivíduos ≥ 18 anos foram randomizados e receberam a **vacina covid-19 (recombinante)** ou o controle. Destes, 12.257 receberam pelo menos uma dose da **vacina covid-19 (recombinante)**, com uma duração mediana de acompanhamento cego controlado por placebo de 6,3 meses. Os participantes continuaram a ser acompanhados para avaliação de segurança, independente da revelação ou do recebimento não-cego de vacinação, e o acompanhamento maior de ≥ 12 meses (mediana de 13 meses) está disponível para 10.247 participantes.

As características demográficas foram geralmente similares entre os indivíduos que receberam a **vacina covid-19 (recombinante)** e aqueles que receberam o controle. No geral, entre os indivíduos que receberam a **vacina covid-19 (recombinante)**, 89,8% tinham entre 18 e 64 anos e 10,2% eram maiores que 65 anos ou mais. A maioria dos indivíduos era branca (75,5%), 9,8% eram negros e 3,7% asiáticos; 55,8% eram mulheres e 44,2% homens.

As reações adversas mais frequentemente reportadas foram sensibilidade no local da injeção ($> 60\%$); dor no local da injeção, cefaleia, fadiga ($> 50\%$); mialgia, mal-estar ($> 40\%$); pirexia, calafrios ($> 30\%$); e artralgia,

náusea (> 20%). A maioria das reações adversas foi de intensidade leve a moderada e usualmente resolvida dentro de poucos dias após a vacinação. Em comparação com a primeira dose, as reações adversas reportadas após a segunda dose foram mais leves e menos frequentemente reportadas.

Após a vacinação, indivíduos podem experimentar múltiplas reações adversas ocorrendo ao mesmo tempo (por exemplo, mialgia/ artralgia, cefaleia, calafrios, pirexia e mal-estar). Se um indivíduo relatar sintomas persistentes, causas alternativas devem ser consideradas.

As reações adversas foram geralmente mais leves e menos frequentemente reportadas em idosos (≥ 65 anos de idade).

Dose de reforço (terceira dose)

O perfil de segurança observado em indivíduos que receberam uma dose de reforço (terceira dose) foi consistente com o perfil de segurança conhecido para **vacina covid-19 (recombinante)**. Não foram identificadas novas preocupações de segurança, em comparação às reações adversas reportadas para o esquema primário de vacinação em indivíduos que receberam dose de reforço da **vacina covid-19 (recombinante)**.

Dose de reforço (terceira dose) após esquema primário de vacinação com vacina covid-19 (recombinante)

No estudo D7220C00001, 367 participantes que receberam previamente um esquema primário de vacinação de 2 doses com **vacina covid-19 (recombinante)** receberam uma única dose de reforço (terceira dose) de **vacina covid-19 (recombinante)**. O intervalo mediano entre a segunda e a terceira dose foi de 8,6 meses (263 dias).

As reações adversas mais frequentemente reportadas em participantes previamente vacinados com **vacina covid-19 (recombinante)** foram sensibilidade no local da injeção (54%), fadiga (43%), dor no local da injeção (38%), cefaleia (34%), mialgia (23%) e mal-estar (22%). A maioria dessas reações adversas foi de gravidade leve a moderada e usualmente resolvida dentro de alguns dias após a vacinação.

Dose de reforço (terceira dose) após esquema primário de vacinação com vacina contra COVID-19 de RNAm aprovada

No estudo D7220C00001, 322 participantes, que receberam esquema primário de vacinação prévio de 2 doses com uma vacina contra COVID-19 de RNAm aprovada, receberam uma única dose de reforço (terceira dose) de **vacina covid-19 (recombinante)**. O intervalo mediano entre a segunda e terceira doses foi de 3,9 meses (119 dias).

As reações adversas mais frequentemente reportadas nestes participantes foram sensibilidade no local da injeção (71%), fadiga (58%), cefaleia (52%), dor no local da injeção (50%), mialgia (47%), mal-estar (42%),

calafrio (31%) e náusea (21%). A maioria dessas reações adversas foi de gravidade leve a moderada e normalmente resolvida dentro de alguns dias após a vacinação.

Dose de reforço (terceira dose) após esquema primário de vacinação com vacina adsorvida covid-19 (inativada)

No estudo RHH-001, 296 participantes brasileiros > 18 anos, que receberam previamente um esquema primário de vacinação de 2 doses com uma vacina adsorvida covid-19 (inativada), receberam uma única dose de reforço (terceira dose) de **vacina covid-19 (recombinante)**. O intervalo mediano entre a segunda e a terceira dose foi de 9,7 meses (178,9 dias).

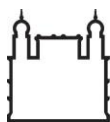
As reações adversas solicitadas mais frequentemente reportadas nos primeiros 7 dias nos participantes que receberam esquema primário de vacinação de 2 doses com uma vacina adsorvida covid-19 (inativada) foram dor no local da injeção (63%), cefaleia (49%), mialgia (43%), calafrios (33%) e febre (14%).

Reações adversas ao medicamento

As reações adversas medicamentosas (RAMs) são organizadas por Classe de Sistema de Órgão (CSO) do MedDRA. Dentro de cada CSO, os termos preferidos são organizados por frequência decrescente e então por gravidade decrescente. As frequências de ocorrência de reações adversas são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser estimado com os dados disponíveis).

Tabela 7 – Reações adversas medicamentosas

MedDRA CSO	Frequência	Reações Adversas
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Incomum	Linfadenopatia
	Comum	Trombocitopenia ^{a,b}
	Desconhecida	Trombocitopenia imune ^a
Distúrbios do sistema imune	Desconhecida	Anafilaxia, hipersensibilidade
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Incomum	Redução do apetite
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia
	Comum	Tontura
	Incomum	Sonolência, letargia ^a , parestesia ^{a, c} , hipoestesia ^{a, c}
	Rara	Paralisia facial ^d
	Muito rara	Síndrome de Guillain-Barré ^a
	Desconhecida	Mielite transversa ^a , disgeusia ^a
Distúrbios oculares	Desconhecida	Dor ocular ^a , fotofobia ^a
Distúrbios auriculares e do labirinto	Incomum	Tinido ^a
Distúrbios vasculares	Muito rara	Síndrome de trombose com trombocitopenia (TTS) ^e
	Desconhecida	Síndrome do extravasamento capilar ^a
	Desconhecida	Trombose dos seios venosos cerebrais ^a , tromboembolismo venoso ^a



MedDRA CSO	Frequência	Reações Adversas
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Náusea
	Comum	Vômito, diarreia, dor abdominal
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	Incomum	Hiperidrose, prurido, erupção cutânea, urticária
	Desconhecida	Angioedema ^a , vasculite cutânea ^a
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Muito comum	Mialgia, artralgia
	Comum	Dor nas extremidades
	Incomum	Espasmos musculares ^a
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Muito comum	Sensibilidade no local de injeção, dor no local de injeção, sensação de calor no local de injeção, prurido no local de injeção, equimose no local de injeção ^f , fadiga, mal-estar, febre, calafrios
	Comum	Inchaço no local de injeção, eritema no local de injeção, endurecimento no local de injeção, pirexia ^g , sintomas semelhantes à influenza

^a Casos identificados após a comercialização.

^b Nos estudos clínicos, trombocitopenia leve transitória foi comumente relatada (vide seção Advertências e Precauções)

^c Muitos desses eventos foram co-relatados com eventos reatogênicos.

^d Baseado em dados do estudo clínico conduzido nos Estados Unidos, Peru e Chile. Através do período de acompanhamento de segurança até 05 de março de 2021, paralisia facial (ou paralisia) foi reportada por cinco participantes no grupo vacina covid-19 (recombinante). O início foi de 8 e 15 dias após a primeira dose e 4, 17 e 25 dias após a segunda dose. Todos os eventos foram reportados como não sendo graves. Não foram reportados casos de paralisia facial no grupo placebo.

^e Casos graves e muito raros de síndrome de trombose com trombocitopenia, em alguns casos acompanhados de hemorragia, foram reportados após a comercialização em uma frequência inferior a 1/100.000. Estes incluíram trombose venosa, como trombose dos seios venosos cerebrais, trombose da veia esplâncnica, bem como trombose arterial, concomitante com trombocitopenia (vide seção Advertências e Precauções).

^f Equimose inclui hematoma no local da injeção (reação adversa incomum e não solicitada).

^g Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (comum).

Resumo dos dados de segurança do estudo D8110C0001

A segurança adicional da **vacina covid-19 (recombinante)** foi estabelecida em um estudo clínico randomizado de Fase III realizado nos Estados Unidos, Peru e Chile. No momento da análise, 32.379 participantes ≥ 18 anos haviam recebido ao menos uma dose da vacina, incluindo 21.587 participantes do grupo da **vacina covid-19 (recombinante)** e 10.792 no grupo placebo.

As características demográficas foram no geral similares entre os participantes que receberam a **vacina covid-19 (recombinante)** e aqueles que receberam placebo. Entre os participantes que receberam a **vacina covid-19 (recombinante)** 77,6% tinham entre 18 e 64 anos e 22,4% tinham ≥ 65 anos de idade. Setenta e nove por cento dos participantes eram brancos, 8,3% eram negros, 4,4% eram asiáticos, 4,0% eram índios americanos ou

nativos do Alasca, 0,3% eram nativos do Havaí ou de outras ilhas do Pacífico, 2,4% eram multirraciais e 1,7% não reportaram ou não sabiam; 44,4% eram mulheres e 55,6% homens.

O perfil de segurança observado neste estudo clínico de Fase III foi consistente com a análise dos dados do Reino Unido, Brasil e África do Sul (COV001, COV002, COV003 e COV005). As reações adversas do estudo foram observadas em frequências similares às vistas na análise de dados agrupados, com exceção das seguintes reações: febrícula (pirexia) (0,7%), artralgia (1,1%), calor no local da injeção (< 0,1%) e prurido no local da injeção (0,2%). Estas reações foram eventos adversos solicitados nos estudos COV001, COV002, COV003 e COV005, enquanto o estudo D8110C0001 não as incluiu como sintomas solicitados a serem reportados.

Relatos pós-comercialização de sintomas semelhantes à influenza

Alguns indivíduos relataram calafrios, tremores (em alguns casos rigidez) e aumento da temperatura corporal, possivelmente com sudorese, cefaleia (incluindo dores semelhantes à enxaqueca), náusea, mialgia e mal-estar, começando em até um dia da vacinação. Esses efeitos geralmente duram um ou dois dias. Se um paciente relatar febre anormalmente alta ou prolongada, ou outros sintomas, causas alternativas devem ser consideradas e aconselhamento apropriado deve ser fornecido para investigação diagnóstica e tratamento médico conforme necessário.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

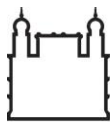
A experiência de superdose é limitada.

Não há tratamento específico para uma superdose com a **vacina covid-19 (recombinante)**. No caso de uma superdose, o indivíduo deve ser monitorado e receber tratamento sintomático conforme adequado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.1063.0156.001-4



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Tecnologia
em Imunobiológicos
Bio-Manguinhos

Resp. Téc.: Maria da Luz F. Leal – CRF-RJ 3726

Registrado e fabricado por:

Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos

Av. Brasil, 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro – Brasil

CEP: 21040-900

CNPJ: 33.781.055/0001-35

SAC: 0800 021 0310

Indústria Brasileira

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

DISPENSAÇÃO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 31/10/2023.



Dados da submissão eletrônica			Dados da Notificação/petição que altera a bula				Dados das alterações de Bula		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/03/2021	1025255210	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário - RDC 60/12.	29/01/2021	0 3 8 8 8 51/21-7	PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO	12/03/2021	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML
31/03/2021	1233368219	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	2. Resultados de eficácia 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML



09/04/2021	1365103210	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. Advertências e precauções	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML
23/04/2021	1557641218	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML



23/06/2021	2435120214	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML
14/07/2021	2 739898215	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML



06/08/2021	3078316211	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML
24/08/2021	337240216	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML



15/09/2021	3651380211	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/05/2021	1935433219	11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança	13/09/2021	3. Características Farmacológicas 5. Advertências e Precauções	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML
08/11/2021	4414635217	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: 5. Advertências e precauções VP: O que devo saber antes de tomar esse medicamento?	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML



24/01/2022	0307916227	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: Reações Adversas VP: Quais males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML
18/02/2022	0599548223	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/11/2021	4660595219	11966 - PRODUTOS BIOLÓGICO S - 76. Alteração de posologia	17/02/2022	VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS VP: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML



18/03/2022	1193799228	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: 9. REAÇÕES ADVERSAS VP: 8. Quais males este medicamento pode me causar?	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML
31/03/2022	1469455226	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/02/2022	0520251225	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICO S - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	30/03/2022	VPS: 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENT O DO MEDICAMENTO VP: Sem alteração, apenas a versão.	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML



13/05/22	2723207226	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS: 2. Resultados de eficácia VP: Apenas versionamento	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML
04/08/2022	4508738222	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	2. Resultados de eficácia 9. Reações Adversas	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML



17/10/2022	4828262229	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. Reações Adversas	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML
27/10/2022	4876338221	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/03/2022	0838557222	11966 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. Alteração de posologia	24/10/2022	4. O que devo saber antes de usar esse medicamento 6. Como devo usar este medicamento 8. Quais os males que este medicamento pode causar	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML



14/12/2022	5052612222	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O que devo saber antes de usar esse medicamento	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML
12/04/2023	0368070239	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML



31/10/2023		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/02/2022	0702030229 0702399225	11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de informações de Segurança 11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança	23/10/2023	5. Advertências e Precauções	VP/VPS	SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML
------------	--	---	------------	--------------------------	--	------------	---------------------------------	--------	---------------------------------------